SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ NOTMAL
250 mg
500 m
1000 mg
film tableta
levetiracetam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

NOTMAL, 250 mg, film tableta
1 film tableta sadrži:
levetiracetam 250mg.

NOTMAL, 500 mg, film tableta
1 film tableta sadrži:
levetiracetam 500mg.

NOTMAL, 1000 mg, film tableta
1 film tableta sadrži:
levetiracetam 1000mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

NOTMAL, 250 mg, film tableta
Plave, ovalne, bikonveksne, film tablete sa podionom crtom na jednoj strani. Podiona crti služi za dijeljenje film tablete na polovine.

NOTMAL, 500 mg, film tableta
Žute, ovalne, bikonveksne, film tablete sa podionom crtom na jednoj strani. Podiona crti služi za dijeljenje film tablete na polovine.

NOTMAL, 1000 mg, film tablete
Bijele, ovalne, bikonveksne, film tablete sa podionom crtom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije
Lijek NOTMAL je indikovan kao monoterapija u liječenju parcijalnih iznenadnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod pacijenata starijih od 16 godina sa novodijagnostikovanom epilepsijom.
Lijek NOTMAL je indikovan kao dodatna terapija:

- u liječenju parcijalnih iznenadnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih adolescenata, djece i dojenčadi starije od 1 mjeseca sa epilepsijom
- u liječenju miokloničnih napada kod odraslih i adolescenata iznad 12 godina starosti sa juvenilnom miokloničnom epilepsijom
- u liječenju primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada kod odraslih i adolescenata iznad 12 godina starosti sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom.

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Monoterapija kod odraslih i adolescenata starijih od 16 godina
Preporučena početna doza iznosi 250 mg dva puta dnevno koju nakon dvije nedjelje dozu treba povećati na početnu terapijsku dozu od 500 mg dva puta dnevno. Doza se može dalje povećavati svake dvije nedjelje za po 250mg dva puta dnevno, u zavisnosti od kliničkog odgovora pacijenta. Maksimalna doza iznosi 1500 mg dva puta dnevno.

Dodatna terapija kod odraslih (starijih od 18 godina) i adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina) tjelesne mase 50 kg ili više

Početna terapijska doza iznosi 500 mg dva puta dnevno. Ova doza se može primijeniti prvog dana liječenja. U zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti, dnevna doza se može povećavati do 1500 mg dva puta dnevno. Doza se može mijenjati tako da se povećava ili smanjuje za 500 mg dva puta dnevno svake dvije do četiri nedjelje.

Prekid liječenja
Ako treba prekinuti liječenje levetiracetamom, preporučuje se postepeni prekid (npr. u odraslih i adolescenata tjelesne težine veće od 50 kg: smanjenje za 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna; u dojenčadi starije od 6 mjeseci, djece i adolescenata tjelesne težine manje od 50 kg: smanjenje doze ne smije biti veće od 10 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna; u dojenčadi (mlađe od 6 mjeseci): smanjenje doze ne smije biti veće od 7 mg/kg dva puta dnevno svaka dva tjedna).

Posebne grupe pacijenata

Stariji (65 godina i stariji)
Podešavanje doze je preporučeno kod starijih pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom (*vidjeti niže „Pacijenti sa renalnom insuficijencijom")*

Pacijenti sa renalnom insuficijencijom
Dnevna doza se mora prilagoditi u zavisnosti od stanja bubrežne funkcije.

Za odrasle pacijente izračunati dozu po priloženoj tabeli, datoj u nastavku. Da bi se mogla koristiti tabela doziranja, prethodno je potrebna procjena pacijentovog klirensa kreatinina (CLcr) u ml/min. Klirens kreatinina (u ml/min) može se procijeniti na osnovu određivanja vrijednosti serumskog kreatinina (mg/dl) kod odraslih i adolescenata sa tjelesnom masom od 50 kg i višom, uz primjenu sljedeće formule:

$$\text{Clcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{uzrast (godine)}] \times \text{tjelesna masa (kg)}}{72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dl)}} \times (0{,}85 \text{ za žene})$$

Zatim se Clcr podešava u odnosu na tjelesnu površinu *(BSA- Body Surface Area)* na sljedeći način:

$$\text{Clcr (ml/min/1,73 m}^2) = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA pacijenta (m}^2)} \times 1{,}73$$

Prilagođavanje doziranja kod odraslih pacijenata i adolescenata sa renalnom insuficijencijom i tjelesnom masom većom od 50 kg:

Grupa	*Klirens kreatinina (ml/min/1,73m²)*	*Doza i učestalost primjene*
normalna	≥ 80	500-1500 mg dva puta dnevno
blaga	50-79	500-1000 mg dva puta dnevno
umjerena	30-49	250-750 mg dva puta dnevno
teška	< 30	250-500 mg dva puta dnevno
Pacijenti sa bolešću bubrega u terminalnoj fazi koji su na dijalizi (1)	-------	500-1000 mg jednom dnevno (2)

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.

(1)prvog dana liječenja levetiracetamom se preporučuje udarna doza od 750 mg
(2)poslije dijalize preporučuje se dodatna doza od 250 do 500 mg

Kod djece sa renalnom insuficijencijom, dozu levetiracetama je potrebno prilagoditi u zavisnosti od renalne funkcije, jer je klirens lijeka povezan sa renalnom funkcijom. Ova preporuka je zasnovana na rezultatima studije sprovedene kod odraslih pacijenata sa renalnom insuficijencijom.

Klirens kreatinina (u ml/min/1,73m^2) za mlade adolescente, djecu i dojenčad se može procijeniti na osnovu serumskog kreatinina (mg/dl), kod adolescenata i djece koristeći sljedeću formulu (*Schwartz*-ova formula):

$$CLcr\ (ml/min/1{,}73m^2) = \frac{Visina\ (cm) \times ks}{Serumski\ kreatinin\ (mg/dl)}$$

ks = 0,45 kod odojčadi rođenih u terminu, do 1 godine starosti;
ks = 0,55 kod djece mlađe od 13 godina starosti i adolescentkinja;
ks = 0,7 kod adolescenata muškog pola.

Prilagođavanje doziranja kod odojčadi, djece i adolescenata sa tjelesnom masom manjom od 50 kg koji imaju oštećenu bubrežnu funkciju:

Grupa	*Klirens kreatinina (ml/min/1,73m^2)*	*Doza i učestalost primjene*	
		Odojčad od 1 do manje od 6 mjeseci	*Odojčad od 6 do 23 mjeseca, djeca i adolescenti sa tjelesnom masom manjom od 50 kg*
normalna	≥ 80	7 do 21 mg/kg (0,07 do 0,21 ml/kg) dva puta na dan	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dva puta na dan
blaga	50-79	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) dva puta na dan	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dva puta na dan
umjerena	30-49	3,5 do 10,5 mg/kg (0,035 do 0,105 ml/kg) dva puta na dan	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dva puta na dan
teška	< 30	3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg) dva puta na dan	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dva puta na dan
Pacijenti sa bolešću bubrega u terminalnoj fazi koji su na dijalizi	-------	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) jedanput na dan (2) (4)	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) jednaput na dan (3) (5)

(1) Za doze ispod 250 mg, za doze koje nisu višekratnici od 250 mg, odnosno kada preporučeno doziranje ne može biti postignuto uzimanjem većeg broja tableta i kod bolesnika koji ne mogu gutati tablete treba koristiti levetiracetam oralni rastvor.
(2) Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).
(3) Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 15 mg/kg (0,15 ml/kg).
(4) Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg).
(5) Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg).

Doziranje kod pacijenata sa hepatičkom insuficijencijom
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagom do umjerenom hepatičkom insuficijencijom. Kod pacijenata sa teškom hepatičkom insuficijencijom, klirens kreatinina može prikriti renalnu insuficijenciju. Zato se preporučuje smanjenje dnevne doze održavanja za 50%, kada je klirens kreatinina <60 ml/min/1,73m^2.

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.

Pedijatrijska populacija

Ljekar treba da propiše najprikladniji farmaceutski oblik i jačinu lijeka, prema tjelesnoj masi, uzrastu i dozu.

Formulacija tablete nije prikladna za primjenu kod odojčadi i djece mlađe od 6 godina. Oralni rastvor levetiracetama je poželjniji farmaceutski oblik za primjenu kod ove populacije.

Monoterapija
Nema dostupnih podataka o bezbjednosti i efikasnosti primjene levetiracetama kao monoterapije kod djece i adolescenata do 16 godina starosti.
Nema dostupnih podataka.

Dodatna terapija kod djece uzrasta od 6 mjeseci do 11 godina i adolescenata (od 12 do 17 godina), tjelesne mase manje od 50 kg

Levetiracetam, oralni rastvor, je prikladan farmaceutski oblik za primjenu kod odojčadi i djece mlađe od 6 godina starosti. U djece od 6 godina i starije, levetiracetam oralnu otopinu treba primijenjivati za doze ispod 250 mg, doze koje nisu višestruko od 250 mg, odnosno kada preporučeno doziranje ne može biti postignuto uzimanjem većeg broja tableta te u bolesnika koji ne mogu gutati tablete.

Treba koristiti najmanju učinkovitu dozu. Početna doza za dijete ili adolescenta od 25 kg treba biti 250 mg dva puta na dan uz maksimalnu dozu od 750 mg dva puta na dan.
Doza u djece od 50 kg ili više jednaka je kao u odraslih.

Dodatna terapija odojčadi uzrasta od 1 mjeseca do manje od 6 mjeseci
Oralni rastvor je formulacija koja se koristi kod odojčadi.

Način primjene
NOTMAL film tablete se moraju uzimati oralno. Treba ih progutati sa dovoljnom količinom tečnosti i mogu se uzeti sa ili bez hrane. Nakon peroralne primjene može se očekivati gorak okus levetiracetama. Dnevna doza se primjenjuje u dvije jednake podijeljene doze.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na levetiracetam ili druge derivate pirolidona ili bilo koju pomoćnu supstancu koja ulazi u sastav lijeka *(vidjeti odjeljak 6.).*

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Renalna insuficijencija
Primjena lijeka NOTMAL film tablete kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom može zahtijevati prilagođavanje doze. Kod pacijenata koji imaju težak oblik hepatičke insuficijencije, potrebna je procjena bubrežne funkcije prije određivanja doze *(vidjeti odjeljak 4.2).*

Akutno oštećenje bubrega
Primjena levetiracetama vrlo je rijetko bila povezana s akutnim oštećenjem bubrega, a može se pojaviti u rasponu od nekoliko dana do nekoliko mjeseci od početka primjene.

Krvna slika
Opisani su rijetki slučajevi smanjenog broja krvnih stanica (neutropenija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija) koji su povezani s primjenom levetiracetama, obično na početku liječenja. Preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku u bolesnika koji imaju značajnu slabost, vrućicu, ponavljajuće infekcije ili poremećaje koagulacije (dio 4.8).

Samoubistvo
Samoubistvo, pokušaj samoubistva, suicidalne ideje i ponašanje su prijavljeni kod pacijenata liječenih antiepilepticima (uključujući i levetiracetam). Meta analiza randomiziranih placebo kontrolisanih studija antiepileptika je pokazala mali porast suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam nastanka ovih pojava nije poznat.

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.

Iz ovog razloga je potrebno praćenje pacijenata i uočavanje eventualnih znakova depresije i/ili suicidalnih ideja i ponašanja i razmatranje adekvatnog liječenja. Pacijentima (i licima koji o njima brinu-starateljima) savjetovati da potraže ljekarsku pomoć ukoliko primijete znake depresije i/ili suicidalne ideje ili ponašanje.

Abnormalna i agresivna ponašanja
Levetiracetam može uzrokovati psihotične simptome i poremećaje u ponašanju, uključujući razdražljivost i agresivnost. Bolesnike liječene levetiracetamom potrebno je nadzirati radi razvoja psihijatrijskih znakova koji ukazuju na važne promjene raspoloženja i/ili osobnosti. Ako se takva ponašanja primijete, potrebno je razmotriti prilagodbu ili postupni prekid liječenja. Ako se razmatra prekid liječenja, molimo pogledajte dio 4.2.

Pedijatrijska populacija
Tableta kao farmaceutski oblik nije prilagođena za upotrebu kod odojčadi i djece starosti ispod 6 godina.
Dostupni podaci o primjeni ovog lijeka kod djece ne pokazuju da on ima uticaja na njihov rast i razvoj. Ipak, dugotrajni efekti na sposobnost učenja, inteligenciju, rast, endokrinu funkciju, pubertet i reproduktivnu sposobnost kod djece nisu poznati.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Antiepileptici
Premarketinški podaci iz kliničkih studija sprovedenih kod odraslih ukazuju da levetiracetam nije imao uticaj na serumske koncentracije postojećih antiepileptika (fenitoin, karbamazepin, valproinska kiselina, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin i primidon), kao i da ovi lijekovi nisu imali uticaja na farmakokinetiku levetiracetama.
Kao ni kod odraslih, ni kod djece nije bilo klinički značajnih interakcija sa lijekovima prilikom primjene 60 mg/kg/dan levetiracetama.
Retrospektivna procjena farmakokinetičkih interakcija kod djece i adolescenata sa epilepsijom (uzrasta 4 do 17 godina) je potvrdila da dodatna terapija oralno primijenjenog levetiracetama ne utiče na ravnotežne serumske koncentracije istovremeno primijenjenih karbamazepina i valproata. Ipak, podaci ukazuju da je klirens levetiracetama povećan za 20% kod djece prilikom primjene antiepileptika koji indukuju enzime. Podešavanje doze nije potrebno.

Probenecid
Probenecid (500 mg četiri puta dnevno), blokator renalne tubularne sekrecije, inhibira renalni klirens primarnog metabolita levetiracetama, ali ne i samog levetiracetama. Ipak, koncentracija ovog metabolita ostaje niska.

Metotreksat
Pri istovremenoj primjeni levetiracetama i metotreksata prijavljeno je smanjenje klirensa metotreksata što uzrokuje povišenu/zadržanu koncentraciju metotreksata u krvi do potencijalno toksičnij nivoa. Nivoe metotreksata i levetiracetama u krvi treba pažljivo pratiti kod bolesnika koji su istovremeno liječenih s ova dva lijeka.

Oralna kontraceptivna sredstva i druge farmakokinetičke interakcije
Levetiracetam u dozi od 1000 mg dnevno nije imao uticaj na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinil-estradiol i levonorgestrel); endokrini parametri (luteinizirajući hormon i progesteron) su bili nepromijenjeni.
Levetiracetam u dozi od 2000 mg dnevno nije imao uticaj na farmakokinetiku digoksina i varfarina; protrombinska vremena su bila nepromijenjena. Istovremena primjena sa digoksinom, oralnim kontraceptivima i varfarinom nije imala uticaj na farmakokinetiku levetiracetama.

Laksativi
Postoje izolovane prijave smanjenja efikasnosti levetiracetama kada se osmotski laksativ makrogol istovremeno primjenjuje s oralnim levetiracetamom. Stoga se makrogol ne smije uzimati oralno jedan sat prije i jedan sat nakon uzimanja levetiracetama.

Hrana i alkohol

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.

Hrana nije imala uticaj na stepen resorpcije levetiracetama, ali dovodi do blagog smanjenja brzine resorpcije.
Nema dostupnih podataka o interakciji levetiracetama sa alkoholom.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja
Žene reproduktivne dobi
Žene reproduktivne dobi treba savjetovati specijalist. Liječenje levetiracetamom treba razmotriti kada žena planira trudnoću. Kao kod svih antiepileptičnih lijekova, potrebno je izbjegavati iznenadni prekid terapije levetiracetamom jer to može uzrokovati probojne napadaje koji bi mogli imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete. Poželjna je monoterapija kad god je to moguće jer bi terapija kombinacijama antiepileptika mogla biti povezana s većim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, u zavisnosti od datih antiepileptika.

Trudnoća
Velika količina podataka nakon stavljanja lijeka u promet o trudnicama koje su bile izložene monoterapiji levetiracetamom (više od njih 1800 od kojih su više od 1500 bile izložene levetiracetamu tokom prvog trimestra trudnoće) ne ukazuje na povećanje rizika za velike kongenitalne malformacije. Dostupni su samo ograničeni podaci o neurološkom razvoju djece izložene monoterapiji lijekom Keppra in utero. Međutim, trenutna epidemiološka ispitivanja (na približno 100 djece) ne ukazuju na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja ili kašnjenja u razvoju.
Levetiracetam se može koristiti u trudnoći ako se nakon pažljive procjene smatra da je to klinički neophodno. U takvom slučaju se preporučuje najniža učinkovita doza.
Fiziološke promjene u toku trudnoće mogu uticati na koncentraciju levetiracetama. U toku trudnoće je primijećeno smanjenje koncentracije levetiracetama u plazmi. Ovo smanjenje koncentracije je izraženije u trećem trimestru (do 60% od početne koncentracije prije trudnoće). Ukoliko je trudnica na terapiji levetiracetamom neophodan je adekvatan ljekarski nadzor.

Dojenje
Levetiracetam se izlučuje u mlijeko dojilja. Zbog toga se dojenje ne preporučuje. Ipak, ukoliko je terapija levetiracetamom neophodna u toku dojenja, treba razmotriti odnos koristi i rizika terapije uzimajući u obzir značaj dojenja.

Uticaj na fertilitet
U studijama na životinjama nije pokazano da levetiracetam ima uticaja na fertilitet *(vidjeti odjeljak 5.3).* Nema kliničkih podataka, pa potencijalan rizik za ljude nije poznat.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama
Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (pažnja prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).
Levetiracetam malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Zbog mogućih individualnih razlika u osjetljivosti, kod nekih pacijenata se može javiti somnolencija ili drugi simptomi povezani sa nervnim sistemom, pogotovo na početku terapije ili prilikom povećavanja doze. Zbog toga je kod ovih pacijenata preporučen oprez kada obavljaju poslove koji zahtijevaju veštinu kao što su vožnja automobila ili upravljanje mašinama. Pacijenti se savjetuju da ne voze i ne koriste mašine dok se ne utvrdi da njihova sposobnost da izvedu ovakve zadatke nije narušena.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila
Najučestalija neželjena dejstva bila su: nazofaringitis, pospanost, glavobolja, umor i vrtoglavica.
Profil neželjenih dejstava, prikazan ispod, zasniva se na analizi objedinjenih placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja svih indikacija, koje su sprovedene na 3416 pacijenata tretiranih levetiracetamom. Ovi podaci su dopunjeni upotrebom levetiracetama u odgovarajućim produženim fazama studija, kao i postmarketinškim iskustvom. Bezbjednosni profil levetiracetama je u osnovi sličan u svim starosnim grupama (odrasli i pedijatrijska populacija) i pri primjeni u svim odobrenim indikacijama.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava
Neželjena dejstva, zabilježena tokom kliničkih studija (odrasli, adolescenti, djeca i odojčad starija od 1 mjeseca) i iz postmarketinškog iskustva, navedena su u sljedećoj tabeli prema klasama sistema organa (MedDra SOC) i prema učestalosti. Učestalost je definisana na sljedeći način: veoma česta (≥

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.

1/10); česta (≥1/100, <1/10); manje česta (≥1/1000, <1/100); rijetka (≥1/10000, <1/1000); veoma rijetka (<1/10000).

MedDRa SOC	*Kategorije učestalosti*			
	Veoma česta	*Česta*	*Manje česta*	*Rijetka*
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis			Infekcija
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sistema				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksiju)
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija	Smanjenje tjelesne mase, povećanje tjelesne mase	hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji		Depresija, odbojnost/agresija, anksioznost, insomnija, nervoza/iritabilnost	Pokušaj suicida, suicidalne ideje, psihotični poremećaj, neuobičajeno ponašanje, halucinacije, bijes, konfuzija, napadi panike, afektivna labilnost/promjena raspoloženja, agitacija	Samoubistvo, poremećaj ličnosti, poremećaj razmišljanja, delirijum
Poremećaji nervnog sistema	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, ošamućenost, letargija, tremor	Amnezija, poremećaj pamćenja, poremećaj koordinacije/ataksija, parestezije, poremećaj pažnje	Horeoatetoza, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hodanja, encefalopatija
Poremećaji na nivou oka			Diplopija, zamagljen vid	
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu		Vertigo		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Kašalj		
Gastrointestinalni poremećaji		Bol u abdomenu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji			Poremećaj testova funkcije jetre	Insuficijencija jetre, hepatitis
Poremećaji				Akutno

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.

bubrega i mokraćnog sistema				oštećenje bubrega
Poremećaj na nivou kože i potkožnog tkiva		Osip	Alopecija, ekcem, pruritus	Toksična epidermalna nekroliza, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, *erythema multiforme*
Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Mišićna slabost, mijalgija	Rabdomioliza i povišena kreatin fosfokinaza u krvi*
Opšti poremećaji i promjene na mjestu primjene		Astenija/umor		
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			Povrede	

** Prevalenca je značajno veća kod japanskih bolesnika u poređenju s bolesnicima koji nisu japanskog porijekla*

Opis odabranih neželjenih dejstava
Rizik od anoreksije je veći prilikom istovremene primjene levetiracetama i topiramata.
U nekoliko slučajeva alopecije, došlo je do oporavka nakon prekida terapije levetiracetamom.
U pojedinim slučajevima pancitopenije je zabilježena depresija kostne srži.

Slučajevi encefalopatije općenito su se pojavljivali na početku liječenja (u razdoblju od nekoliko dana do nekoliko mjeseci) i bili su reverzibilni nakon prekida liječenja.

Pedijatrijska populacija
Kod pacijenata uzrasta od 1 mjeseca do ispod 4 godine, ukupno 190 pacijenata je tretirano levetiracetamom u placebo kontrolisanoj studiji i otvorenoj produženoj fazi studije. Šezdeset (60) od ovih pacijenata je liječeno levetiracetamom u placebo kontrolisanim studijama. Kod pacijenata uzrasta 4-16 godina, ukupno 645 pacijenata je liječeno levetiracetamom u placebo kontrolisanoj studiji i otvorenoj produženoj fazi studije. Dvjesta trideset i tri (233) od tih pacijenata je liječeno levetiracetamom u placebo-kontrolisanim studijama. Kod obje ove grupe pedijatrijskih pacijenata, podaci su dopunjeni post-marketinškim iskustvom primjene levetiracetama.

Dodatno, 101 dojenče mlađe od 12 mjeseci bilo je izloženo lijeku u ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet. Nisu utvrđeni novi problemi u vezi sa sigurnošću primjene levetiracetama u dojenčadi mlađe od 12 mjeseci s epilepsijom.

Profil neželjenih dejstava levetiracetama je uglavnom sličan u svim starosnim grupama i odobrenim indikacijama epilepsije. Rezultati praćenja bezbjednosti kod pedijatrijskih bolesnika u placebo kontrolisanim kliničkim studijama bili su u skladu sa bezbjednosnim profilom levetiracetama kod odraslih, osim promjena u ponašanju i psihijatrijskim neželjenim dejstvima koja su češća kod djece nego kod odraslih. Kod djece i adolescenata uzrasta od 4 do 16 godina, povraćanje (vrlo često, 11,2%), agitacija (često, 3,4%), promjene raspoloženja (često, 2,1%), afektivna labilnost (često, 1,7%), agresija (često, 8,2%), neuobičajeno ponašanje (često, 5,6%) i letargija (često, 3,9%) su prijavljeni češće nego u drugim starosnim grupama ili u ukupnom bezbjednosnom profilu. Kod novorođenčadi i djece uzrasta od 1 mjeseca do ispod 4 godine, razdražljivost (vrlo često, 11,7%) i poremećaj koordinacije (često, 3,3%) su prijavljeni češće nego u drugim starosnim grupama ili u ukupnom bezbjednosnom profilu.

Dvostruko-slijepa, placebo kontrolisana studija, čiji je dizajn baziran na neinferiornosti, sprovedena je sa ciljem procjene kognitivnih i neurofizioloških efekata levetiracetama kod djece uzrasta 4-16 godina sa parcijalnim napadima. Zaključeno je da se levetiracetam ne razlikuje (nije inferioran) od placeba po

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.

uticaju na izmjenu skora Leiter-R za pažnju i pamćenje i skrining skora za pamćenje *(Liter-R Attention and Memory, Memory Screen composite score)* kod ispitanika u studiji. Rezultati ispitivanja ponašanja i emocionalnog funkcionisanja su ukazali da je bilo pogoršanja u grupi pacijenata na levetiracetamu sa javljanjem agresivnog ponašanja, mjereno na standardizovan i sistematičan način koristeći validan instrument *(CBCL-Achenbach Child Behavior Checklist)*. Ipak, pacijenti koji su uzimali levetiracetam u dužem vremenskom periodu u dugotrajnoj otvorenoj studiji praćenja, u prosjeku, nisu imali pogoršanje u ponašanju i emocionalnom funkcionisanju; posebno nije bilo pogoršanja u agresivnom ponašanju u odnosu na osnovno mjerenje.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka
Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.
Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Simptomi
Somnolencija, agitacija, agresivnost, snižen nivo svijesti, respiratorna depresija i koma su zabilježeni kod predoziranja NOTMAL film tabletama.

Terapija
Poslije akutnog predoziranja, potrebno je uraditi lavažu želuca ili indukovati povraćanje. Nema specifičnog antidota za levetiracetam. Terapija predoziranja je simptomatska i može uključiti i hemodijalizu. Efikasnost ekstrakcije dijalizom je 60% za levetiracetam i 74% za primarni metabolit.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiepileptici, ostali antiepileptici
ATC kod: N03AX14

Aktivna supstanca, levetiracetam, je derivat pirolidona (S-enantiomer α-etil-2-okso-1- pirolidin acetamida), hemijski različit od postojećih antiepileptičkih aktivnih supstanci.

Mehanizam dejstva
Mehanizam dejstva levetiracetama još uvijek nije potpuno objašnjen. *In vitro* i *in vivo* eksperimenti su pokazali da levetiracetam ne mijenja osnovne karakteristike ćelije i normalnu neurotransmisiju.
In vitro ispitivanja pokazuju da levetiracetam utiče na intraneuronske nivoe Ca^{2+} djelimičnom inhibicijom struja Ca^{2+} N-tipa i smanjenjem oslobađanja Ca^{2+} iz intraneuronskih depoa. Uz to, on parcijalno reverzno utiče na struje koje regulišu GABA i glicin, indukovane cinkom i β-karbolinima. Štaviše, *in vitro* studije su pokazale da se levetiracetam vezuje za specifično mjesto u tkivu mozga glodara. To mjesto vezivanja je protein 2A u sinaptičkoj vezikuli, za koji se vjeruje da je uključen u fuziju vezikula i egzocitozu neurotransmitera. Levetiracetam i srodni analozi pokazuju različit afinitet vezivanja za protein 2A u sinaptičkoj vezikuli, što je u korelaciji sa jačinom njihove antikonvulzivne zaštite na audiogenim modelima epilepsije kod miševa. Ovaj nalaz navodi na zaključak da interakcija između levetiracetama i proteina 2A u sinaptičkoj vezikuli vjerovatno doprinosi antiepileptičkom mehanizmu djelovanja lijeka.

Farmakodinamski efekti

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.

Levetiracetam pruža zaštitu od napada kod velikog broja animalnih modela parcijalnih i primarno generalizovanih napada, bez prokonvulzivnog dejstva. Primarni metabolit je neaktivan. Kod ljudi je aktivnost i kod parcijalnih i generalizovanih epileptičkih stanja (epileptiformno pražnjenje/fotoparoksizmalni odgovor) potvrdilo da levetiracetam ima farmakološki profil širokog spektra.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Dodatna terapija u liječenju parcijalnih iznenadnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih, adolescenata, djece i odojčadi iznad 1 mjeseca starosti sa epilepsijom

Kod odraslih je efikasnost levetiracetama dokazana u 3 dvostruko slijepe, placebo kontrolisane studije sa 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg/dan, primijenjenih u dvije podijeljene doze, pri čemu je liječenje trajalo do 18 nedjelja.

U zbirnoj analizi, procenat pacijenata koji su postigli smanjenje parcijalnih napada u toku jedne nedjelje od 50% ili više u odnosu na početnu vrijednost, pri stabilnoj dozi lijeka (12/14 nedjelja), iznosio je 27,7% kod pacijenata koji su primali 1000 mg, 31,6% kod pacijenata koji su primali 2000 mg i 41,3% kod pacijenata koji su primali 3000 mg levetiracetama, a 12,6% kod pacijenata na placebu.

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 4 do 16 godina), efikasnost levetiracetama utvrđena je u dvostruko slijepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, koja je obuhvatila 198 pacijenata liječenih 14 nedjelja. U ovoj studiji su pacijenti primali fiksnu dozu levetiracetama od 60 mg/kg/dan (uz doziranje dva puta dnevno).

Ukupno 44,6% pacijenata liječenih levetiracetamom i 19,6% pacijenata koji su dobijali placebo, imalo je 50% ili veće smanjenje broja parcijalnih napada nedjeljno u odnosu na početnu vrijednost. Uz nastavljeno, dugotrajno liječenje, 11,4% pacijenata nije imalo napade najmanje 6 mjeseci,a 7,2% je bilo bez napada najmanje 1 godinu.

Kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 1 mjeseca do 4 godine), efikasnost levetiracetama je utvrđena u dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji, u kojoj je učestvovalo 116 pacijenata, a liječenje je trajalo 5 dana. U ovoj studiji, pacijentima je propisana dnevna doza oralnog rastvora od 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ili 50 mg/kg, titrirana na osnovu uzrasta. U studiji su korišćene doze od 20 mg/kg dnevno koje su titrirane do 40 mg/kg kod odojčadi od 1 do 6 mjeseci, i doze od 25 mg/kg koje su titrirane do 50 mg/kg kod odojčadi i djece uzrasta od 6 mjeseci do 4 godine. Ukupna dnevna doza je primjenjivana dva puta dnevno.

Za primarnu mjeru efikasnosti uzet je procenat osoba koje su pozitivno odgovorile na terapiju (procenat pacijenata sa smanjenjem ≥ 50% prosječnih dnevnih parcijalnih napada u odnosu na početak), koji je ocjenjivan uz pomoć slijepog centralnog čitača korišćenjem 48-časovnog video EEG-a. Analiza efikasnosti je obuhvatila 109 pacijenata koji su imali najmanje 24-časovni video EEG na početku i u toku perioda evaluacije. Procenat osoba koje su odgovorile na terapiju iznosio je 43,6% pacijenata koji su primali levetiracetam, a 19,6% koji su primali placebo. Rezultati su bili usaglašeni u svim starosnim grupama. U nastavku dugotrajnog liječenja 8,6% pacijenata nije imalo napade najmanje 6 mjeseci, a 7,8% najmanje godinu dana.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima lijeku je bilo izloženo 35 dojenčadi mlađe od 1 godine s parcijalnim napadajima, a samo je njih 13 bilo u dobi < 6 mjeseci.

Monoterapija u liječenju parcijalnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod pacijenata starijih od 16 godina sa novodijagnostikovanom epilepsijom

Efikasnost levetiracetama u monoterapiji utvrđivana je u dvostruko slijepoj studiji paralelnih grupa, u kojoj je utvrđivana neinferiornost u odnosu na karbamazepin sa kontrolisanim oslobađanjem (CR), kod 576 pacijenata, uzrasta od 16 godina ili starijih, sa novo ili nedavno dijagnostikovanom epilepsijom. U studiju su uključivani samo pacijenti sa parcijalnim napadima koji se javljaju bez provociranja, ili samo sa generalizovanim tonično-kloničnim napadima. Pacijenti su randomizovani da primaju karbamazepin CR 400-1200 mg/dan, ili levetiracetam 1000-3000 mg/dan, a liječenje je trajalo do 121 nedjelju u zavisnosti od odgovora.

Kod 73,0% pacijenata liječenih levetiracetamom i kod 72,8% pacijenata liječenih karbamazepinom CR postignut je period od 6 mjeseci bez napada; izračunata apsolutna razlika između dva oblika liječenja bila je 0,2% (95% CI:-7,8 8,2). Više od polovine ispitanika je bilo bez napada 12 mjeseci (56,6% ispitanika koji su primali levetiracetam i 58,5% ispitanika koji su primali karbamazepin CR).

U studiji koja odražava kliničku praksu, prateća antiepileptička terapija mogla je biti prekinuta kod ograničenog broja pacijenata koji su pokazali odgovor na dodatnu terapiju levetiracetamom (36 odraslih pacijenata od 69).

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.

Dodatna terapija u liječenju miokloničnih napada kod odraslih i adolescenata iznad 12 godina starosti sa juvenilnom miokloničnom epilepsijom
Efikasnost levetiracetama utvrđena je u dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji u trajanju od 16 nedjelja, kod pacijenata uzrasta 12 godina i starijih, koji su bolovali od idiopatske generalizovane epilepsije sa mikloničnim napadima u okviru različitih sindroma. Većina pacijenata je imala juvenilnu miokloničnu epilepsiju. U toj studiji primjenjivana je doza levetiracetama od 3000 mg/dan u 2 podijeljene doze.
Ukupno 58,3% pacijenata liječenih levetiracetamom, a 23,3% pacijenata koji su dobijali placebo, imalo je redukciju broja nedjeljnih miokloničnih napada od najmanje 50%. Uz nastavljeno dugoročno liječenje 28,6% pacijenata nije imalo miokloničnе napade najmanje 6 mjeseci, a 21,0% nije imalo miokloničnе napade najmanje 1 godinu.

Dodatna terapija u liječenju primarno generalizovanih tonično-kloničnih napada kod odraslih i adolesenata iznad 12 godina starosti sa idiopatskom generalizovanom epilepsijom
Efikasnost levetiracetama je utvrđena u 24-nedjeljnoj dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji koja je uključivala odrasle pacijente, adolescente i ograničen broj djece, koji su bolovali od idiopatske generalizovane epilepsije sa primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima (PGTC) kod različitih sindroma (juvenilna mioklonična epilepsija, juvenilna apsans epilepsija, infantilna apsans epilepsija ili epilepsija sa grand mal napadima na provokaciju). U ovoj studiji doza levetiracetama je bila 3000 mg/dan za odrasle i adolescente, ili 60 mg/kg/dan za djecu, primjenjivana u 2 podijeljene doze.
Kod 72,2% pacijenata liječenih levetiracetamom i 45,2% pacijenata koji su primali placebo došlo je do smanjenja učestalosti PGTC napada nedjeljno za 50% i više. Uz nastavljeno dugoročno liječenje, 47,4% pacijenata nije imalo tonično-klonične napade najmanje 6 mjeseci, 31,5% najmanje 1 godinu.

5.2. Farmakokinetički podaci
Levetiracetam je veoma rastvorljiva i permeabilna supstanca. Farmakokinetički profil je linearan uz malu varijabilnost kod pojedinačnih ispitnika i među ispitanicima. Nakon ponovljene primjene ne dolazi do promjene klirensa. Nema dokaza o varijabilnosti kinetike u zavisnosti od pola, rase ili dnevnog ritma, koja bi bila od značaja. Farmakokinetički profil kod zdravih dobrovoljaca i kod pacijenata sa epilepsijom je uporediv.
Zbog njegove potpune i linearne resorpcije može se predvidjeti nivo u plazmi nakon oralne doze levetiracetama izražene u mg/kg tjelesne mase. Stoga nije potrebno pratiti nivo levetiracetama u plazmi.
Dokazano je da postoji značajna korelacija između koncentracija u pljuvački i u plazmi kod odraslih i kod djece (odnos koncentracija u pljuvački/koncentracija u plazmi varira od 1 do 1,7 kod oralne primjene tableta i poslije 4 sata nakon uzimanja oralnog rastvora).

Odrasli i adolescenti

Resorpcija
Levetiracetam se brzo resorbuje nakon oralne primjene. Oralna apsolutna bioraspoloživost je gotovo 100%. Maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) postižu se 1,3 sata nakon doziranja. Ravnotežno stanje postiže se nakon dva dana režima doziranja od dva puta dnevno.
Maksimalne koncentracije (C_{max}) su najčešće 31 mikrogram/ml nakon jednokratne doze od 1000 mg, odnosno, 43 mikrograma/ml nakon ponovljene doze od 1000 mg dva puta dnevno.
Stepen resorpcije ne zavisi od doze i ne mijenja se pod uticajem hrane.

Distribucija
Nema dostupnih podataka o distribuciji levetiracetama u tkivima kod ljudi.
Ni levetiracetam ni njegov glavni metabolit se ne vezuju značajno za proteine plazme (<10%).
Volumen distribucije levetiracetama je približno 0,5 do 0,7 l/kg, vrijednosti koja je blizu ukupnog volumena vode u tijelu.

Biotransformacija
Levetiracetam se kod ljudi ne metabolišе u velikoj mjeri. Glavni metabolički put (24% doze) je enzimska hidroliza acetamidne grupe. Stvaranje primarnog metabolita, ucb L057, se ne odvija posredovanjem izoformi jetrinih enzima citohroma P450. Hidroliza acetamidne grupe može se mjeriti u velikom broju tkiva, uključujući i krvne ćelije. Metabolit ucb L057 je farmakološki neaktivan.

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.

Identifikovana su i dva rjeđa metabolita. Jedan je dobijen hidroksilacijom pirolidonskog prstena (1,6% doze), a drugi otvaranjem pirolidonskog prstena (0,9% doze). Druge neutvrđene komponente čine samo 0,6% doze. *In vivo* nije dokazana konverzija između enantiomera za levetiracetam i njegov primarni metabolit.
In vitro je dokazano da levetiracetam i njegov primarni metabolit ne inhibiraju aktivnost izoformi glavnog jetrinog enzima citohroma P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronil-transferaze (UGT1A1 i UGT1A6) i epoksid hidroksilaze. Pored toga, levetiracetam *in vitro* ne utiče na glukoronidaciju valproinske kiseline.
Na kulturi humanih hepatocita, levetiracetam nije imao ili je imao vrlo malo efekta na CYP1A2, SULT1E1 ili UGT1A1. Levetiracetam je uzrokovao blagu indukciju enzima CYP2B6 i CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* podaci o interakcijama sa oralnim kontraceptivima, digoksinom i varfarinom ukazuju da ne treba očekivati značajnu indukciju enzima *in vivo*. Iz tog razloga, interakcije levetiracetama sa drugim supstancama, i obratno, su malo vjerovatne.

Eliminacija
Poluvrijeme eliminacije iz plazme kod odraslih je 7±1 sati i ne varira u zavisnosti od doze, načina primjene ili ponovljene primjene. Srednji ukupni klirens iz organizma je 0,96 ml/min/kg.
Glavni put eliminacije je preko bubrega urinom, i na taj način se izluči oko 95% doze (oko 93% doze se izluči u roku od 48 sati). Putem fecesa se izlučuje samo 0,3% doze.
Kumulativno izlučivanje levetiracetama i njegovog primarnog metabolita putem mokraće iznosi 66%, odnosno, 24% doze tokom prvih 48 sati.
Renalni klirens levetiracetama je 0,6 ml/min/kg, a ucb L0577 4,2 ml/min/kg, što ukazuje na to da se levetiracetam izlučuje glomerularnom filtracijom nakon koje slijedi tubularna reapsorpcija, a da se primarni metabolit pored glomerularne filtracije izlučuje i aktivnom tubularnom sekrecijom.
Eliminacija levetiracetama je u korelaciji sa klirensom kreatinina.

Stariji
Kod starijih, poluvrijeme eliminacije je produženo za oko 40% (10 do 11 sati). Ovo je povezano sa smanjenjem renalne funkcije kod ove populacije *(vidjeti odjeljak 4.2).*

Oštećena funkcija bubrega
Prividni tjelesni klirens levetiracetama i njegovog primarnog metabolita je u korelaciji sa klirensom kreatinina. Stoga se kod pacijenata sa umjerenim i teškim oštećenjem bubrega preporučuje podešavanje dnevne doze održavanja levetiracetama u skladu sa klirensom kreatinina *(vidjeti poglavlje 4.2).*

Kod odraslih pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti sa anurijom poluvrijeme eliminacije je bilo približno 25 sati u periodu između dijaliza, odnosno 3,1 sat u toku dijalize.

Frakcionalno uklanjanje levetiracetama je 51% tokom tipične 4-časovne dijalize.

Oštećena funkcija jetre
Kod ispitanika sa blagim i umjerenim oštećenjem jetre, nije zapažena značajna modifikacija klirensa levetiracetama. Klirens levetiracetama je kod većine ispitanika sa teškim oštećenjem jetre smanjen za preko 50% zbog istovremenog oštećenja bubrega *(vidjeti odjeljak 4.2).*

Pedijatrijska populacija

Djeca (4 do 12 godina)
Nakon primjene pojedinačne oralne doze (20 mg/kg) kod djece sa epilepsijom (6 do 12 godina), poluvrijeme eliminacije levetiracetama je bilo 6,0 sati. Prividni klirens u odnosu na tjelesnu masu je oko 30% veći nego kod odraslih osoba sa epilepsijom.
Nakon ponovljene primjene oralne doze (20 do 60 mg/kg/dan) kod djece sa epilepsijom (4 do 12 godina), došlo je do brze resorpcije levetiracetama. Maksimalne koncentracije u plazmi primijećene su 0,5 do 1,0 sat nakon doziranja. Maksimalne koncentracije u plazmi i površine ispod krive se linearno i dozno proporcionalno povećavaju. Poluvrijeme eliminacije je približno 5 sati. Prividni tjelesni klirens je 1,1 ml/min/kg.

Odojčad i djeca (1 mjesec do 4 godine)

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.

Nakon primjene pojedinačne doze (20 mg/kg) oralnog rastvora jačine 100 mg/ml kod djece sa epilepsijom (1 mjesec do 4 godine), došlo je do brze resorpcije levetiracetama, a maksimalne koncentracije u plazmi su nađene približno 1 sat nakon doziranja. Farmakokinetički rezultati ukazuju na to da je poluvrijeme eliminacije kraće (5,3h) nego kod odraslih (7,2h) a prividni tjelesni klirens brži (1,5 ml/min/kg) nego kod odraslih (0,96 ml/min/kg).
U farmakokinetičkoj analizi urađenoj kod djece uzrasta od 1 mjeseca do 16 godina, tjelesna masa je bila u značajnoj korelaciji sa prividnim klirensom (klirens se uvećavao sa porastom tjelesne mase) i prividnim volumenom distribucije. Uzrast je imao uticaj na oba ova parametra. Ovaj efekat je primijećen kod mlađe odojčadi, i povlačio se sa uzrastom, pa bi postao skoro neprimjetan sa 4 godine starosti.
U obe populacione farmakokinetičke analize, primijećeno je oko 20% povećanja klirensa levetiracetama kada je primijenjen istovremeno sa antiepilepticima koji indukuju enzime.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama farmakološke bezbjednosti, genotoksičnosti i kancerogenosti ne ukazuju na posebnu opasnost za primjenu kod ljudi.

Neželjena dejstva, sa mogućim značajem za kliničku upotrebu, koja nisu primijećena za vrijeme kliničkih studija, ali su uočena kod pacova, i u manjoj mjeri, kod miševa izloženih sličnim dozama kao i ljudi bila su: promjene na jetri što ukazuje na adaptivan odgovor, kao što je povećana težina i hipertrofija centralnog režnja, infiltracija masnih ćelija i povišena vrijednost enzima jetre u plazmi.
Ispitivanja na pacovima su pokazala da nema uočenih neželjenih djelovanja na fertilitet i reprodukciju muških i ženskih roditelja i potomaka prve generacije u dozama do 1800 mg/kg/dan (x 6 *MRHD* na osnovu mg/m^2).

Dvije studije embrio-fetalnog razvoja su sprovedene kod pacova primjenom doza od 400, 1200 i 3600 mg/kg/dan. Pri dozi od 3600 mg/kg dnevno u samo jednoj od dvije studije došlo je do pojave blagog smanjenja tjelesne mase fetusa udruženog sa beznačajnim povećanjem varijacija manjih skeletnih anomalija. Nije bilo uticaja na mortalitet embriona niti povećane incidence malformacija. *NOAEL* (nivo pri kome nisu primijećene neželjene reakcije) bio je 3600 mg/kg dnevno kod gravidnih ženki pacova (x 12 *MRHD* na osnovu mg/m^2) i 1200 mg/kg dnevno kod fetusa.
Četiri studije embrio-fetalnog razvoja su sprovedene kod zečeva primjenom doza od 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg dnevno. Doza od 1800 mg/kg dnevno izazvala je toksičnost kod majki i smanjenu tjelesnu masu fetusa uz povećanu incidencu kardiovaskularnih i skeletnih anomalija kod fetusa. *NOAEL* je iznosio <200 mg/kg dnevno kod majki i 200 mg/kg dnevno kod fetusa (jednako *MRHD* na osnovu mg/m^2).
Studija peri- i post-natalnog razvoja je izvedena kod pacova primjenom doza od 70, 350 i 1800 mg/kg dnevno. *NOAEL* je bio ≥1800 mg/kg dnevno kod F0 ženki, kao i za preživljavanje, rast i razvoj F1 potomstva sve do prestanka dojenja (x 6 *MRHD* na osnovu mg/m^2).
Studije na mladuncima pacova i pasa pokazuju da nije došlo do ispoljavanja neželjenih djelovanja u odnosu na standarde u razvoju ili sazrijevanju kod primjene doza do 1800 mg/kg dnevno (x 6-17 *MRHD* na osnovu mg/m^2).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

NOTMAL, 250 mg, film tableta
Jezgro: Celuloza, mikrokristalna; Kopovidon; Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; Magnezijum-stearat
Film Opadry II plavi: Polivinil alkohol; Titan-dioksid; Makrogol 3350; Talk; Indigo karmin aluminijum lak.

NOTMAL, 500 mg, film tableta
Jezgro: Celuloza, mikrokristalna; Kopovidon; Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; Magnezijum-stearat
Film Opadry II žuti: Polivinil alkohol; Titan-dioksid (E171); Makrogol 3350; Talk; Gvožđe(III)-oksid, žuti

NOTMAL, 1000 mg, film tableta
Jezgro: Celuloza, mikrokristalna; Kopovidon; Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; Magnezijum-stearat
Film Opadry II bijeli: Polivinil alkohol; Titan-dioksid (E171); Makrogol 3350; Talk.

6.2. Inkompatibilnost

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.

Nisu poznate inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe
5 godina.
Lijek ne treba primjenjivati poslije datuma označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju
Čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati van domašaja djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

NOTMAL, 250 mg, film tableta
6 blistera od PVC/Al folije sa po 10 tableta. Pakovanje sadrži 60 film tableta.

NOTMAL, 500 mg, film tableta
6 blistera od PVC/Al folije sa po 10 tableta. Pakovanje sadrži 60 film tableta.

NOTMAL, 1000 mg, film tableta
6 blistera od PVC/Al folije sa po 10 tableta. Pakovanje sadrži 60 film tableta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)
Neupotrebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja
Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)
Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)
Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet
Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Notmal 250 mg broj rješenja: 04-07.3-2-10353/19 od 12.05.2020.

Notmal 500 mg broj rješenja: 04-07.3-2-10354/19 od 12.05.2020.

Notmal 1000 mg broj rješenja: 04-07.3-2-10355/19 od 12.05.2020.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA
Maj, 2020.

Odobreno
ALMBIH
12.5.2020.